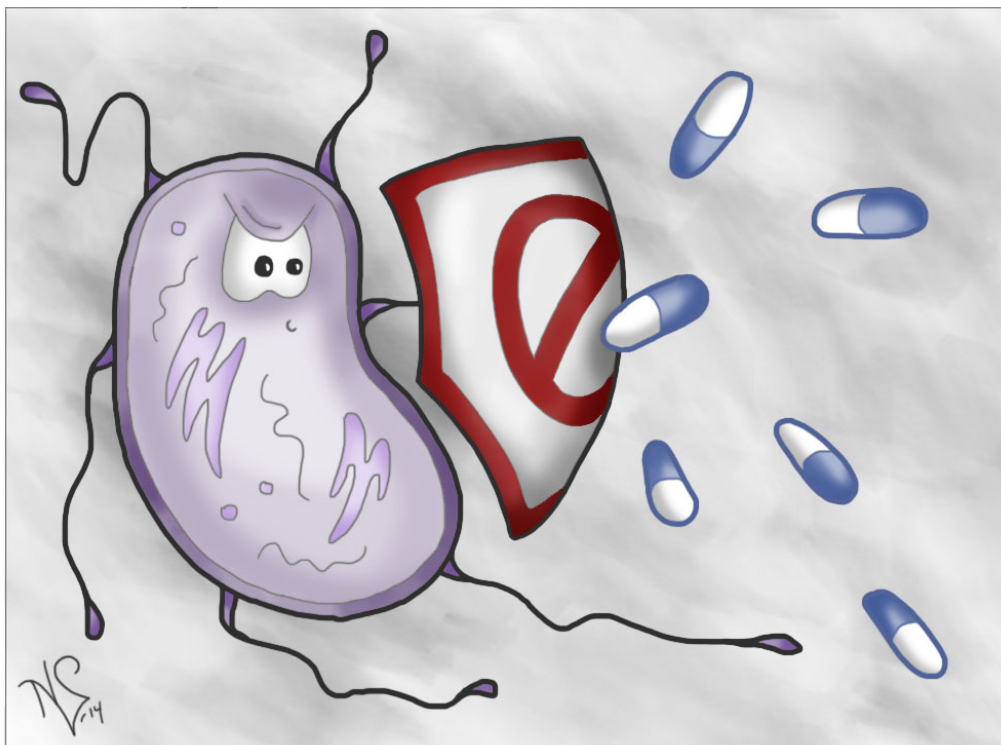




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Antibiotika – användning och resistensproblem i fem länder

Maria Näsholm



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 57

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Antibiotika – användning och resistensproblem i fem länder

Antibiotics – usage and resistance problems in five countries

Maria Näsholm

Handledare:

Jan Hultgren, SLU, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Nora Signér.

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:57
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: antibiotika, användning, resistens, gris, AGP, Sverige, USA, Nederländerna, Danmark, Kina

Key words: antibiotics, usage, resistance, pig, AGP, Sweden, USA, Netherlands, Denmark, China

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och Metoder	4
Litteraturöversikt.....	4
Antibiotikaanvändning idag	4
Antibiotika i tillväxtsyfte	4
Sverige.....	5
Danmark	5
Nederländerna	6
USA.....	6
Kina	6
Resistensläget	7
Sverige.....	8
Danmark	10
Nederländerna	10
USA.....	10
Kina	11
Diskussion	11
Slutsats	14
Referenslista	15

SAMMANFATTNING

Sedan sin introduktion på 1940-talet har antibiotika varit några av de viktigaste läkemedlen vi har, både inom human- och veterinärmedicin. De används för att behandla och förebygga bakteriella infektioner. Världen över har det också använts i tillväxtstimulerande syfte i varierande grad, och på sina håll fortfarande även idag. Då administreras det i subterapeutiska koncentrationer under en lång tid vilket medför stora resistensproblem i det långa loppet.

Syftet med denna litteraturstudie var att se hur fem länders antibiotikaresistensläge ser ut idag och vad som påverkar det. Detta uppnåddes genom jämförelser av ländernas antibiotikaanvändning och resistensläge på gris, exemplifierat genom tre olika bakterier – MRSA, ESBL-producerande *Escherichia coli* och erythromycinresistenta *Enterococcus* spp.. De länder som studerades var Sverige, Danmark, Nederländerna, USA och Kina.

Skillnader som finns mellan länder är exempelvis huruvida antibiotika får användas i tillväxtstimulerande syfte, om antibiotika måste vara receptbelagt och om det används i profylaktiskt syfte. Sverige förbjöd antibiotika i tillväxtsyfte 1986, Danmark 2000 och Nederländerna 2006 medan det fortfarande är lagligt i USA och i Kina. Antibiotika är inte heller receptbelagt i USA och Kina medan så är fallet i de europeiska länderna. Kina är den största användaren av antibiotika i världen, med totalt 8 gånger så stor användning som USA och totalt 8.000 gånger mer än Sverige. Kina är också ett väldigt stort land med stor grisproduktion. Det avspeglar sig även i resistensen bland bakterier hos de kinesiska grisarna. Sverige är det land i denna studie med minst användning av antibiotika och också lägst förekomst av resistens.

Det finns ett starkt samband mellan antibiotikaresistens och utbredd antibiotikaanvändning, och även mellan resistent bakterier hos djur och användning av antibiotika i tillväxtsyfte på samma gård. I rena och välskötta grisbesättningar ger inte antibiotika någon ökad tillväxt och användningen av antibiotika i tillväxtsyfte är av försumbar betydelse. Sådan användning kan förbjudas utan förluster. Skillnader i andelen resistent bakterier mellan länder gäller främst mot antibiotika som används i tillväxtsyfte.

Resistens hos bakterierna mot antibiotika kan utvecklas under endast ett par veckor av användning. Resistensen ökar med tiden och finns kvar under en lång tid. Att öka användningen av ett antibiotikum som det redan finns stor resistens mot ökar prevalensen av resistent bakterier. Därför är det av största vikt att ta hänsyn till resistensstudier och resistensmönster vid val av antibiotika. Resistent bakterier kan överföras direkt mellan djur och människor, vilket gör antibiotikaresistens till ett folkhälsoproblem. För att undvika framtida problem krävs bättre dokumentation av antibiotikaanvändning, strängare lagstiftning och mer forskning. Det är viktigt med internationellt samarbete eftersom problemen är globala!

SUMMARY

Since the introduction of antibiotics in the 1940's they have been one of the most important drugs in medical history. It is used to treat and prevent infections caused by bacteria. Around the world antibiotics have also been used as a growth promoter, and are still used for that in some countries. In such cases, they are administered in sub-therapeutic concentrations during a long period of time, which causes huge resistance problem.

The aim of this study was to investigate the resistance status in five countries, and by what it is affected. This was accomplished through a comparison between the usage and the resistance status in pigs in these countries, exemplified through three different bacteria. The countries that were included are Sweden, Denmark, The Netherlands, the USA and China. The effect of resistance on humans and how to control the resistance were also studied.

Differences between countries may depend on whether antibiotics are used as growth promoters, if antibiotics may be bought over-the-counter and if antibiotics are used prophylactically. In Sweden antibiotics as growth promoters were prohibited in 1986, in Denmark in 2000 and in The Netherlands in 2006, while it is still legal in the USA and China. In the two latter countries antibiotics can be bought over-the-counter while a prescription is needed in the European countries. China is the largest user of antibiotics in the world, but it is also a very big country with a large pig production. In this study, Sweden is the country that uses the smallest amount of antibiotics and has also the lowest occurrence of resistant bacteria.

There is a strong connection between resistant bacteria and widespread antibiotic usage, especially on farms where antibiotics are being used as growth promoters. On clean and well-managed pig farms antibiotics as growth promoters will not give any increase in growth. The importance of antibiotics as growth promoters is insignificant and it could be totally prohibited without any financial losses.

The resistance mechanisms in the bacteria are developed in just a few weeks usage of a specific antibiotic. The tolerance against the antibiotic is getting stronger over time and will remain during a long time. To increase the usage of an antibiotic to which many bacteria are already resistant will increase the prevalence of resistance. Therefore it is very important to consider data on resistance and resistance patterns when choosing an antibiotic. Resistance can be transferred from bacteria in animals to bacteria in humans, which is a public health problem. To avoid future difficulties, better documentation, stricter laws about usage and further research are required. International collaboration is important.

INLEDNING

Antibiotika är idag några av de viktigaste läkemedel vi har, både inom human- och veterinärmedicin. Antibiotika används för att behandla och förebygga bakteriella infektioner. Många länder använder antibiotika rutinmässigt i tillväxtsyfte, så kallade antimicrobial growth promoters (AGP), till exempel USA (Hayes et al., 2001). I EU förbjöds detta helt och hållet 2006 (Maron et al., 2013). Denna behandling görs ofta genom inblandning i foder för att kunna behandla hela besättningar samtidigt. Den stora problematiken med utbredd antibiotikaanvändning är att det kan selektera fram resistens hos bakterierna och göra substanser överkänsliga. Detta gäller inte bara infektionsagens utan även normalfloran. Resistens idag beror mycket och mycket på utbredd och ansvarslös användning av antibiotika inom lantbruket världen över. Resistensen sprids snabbt över gränser genom handel och människors och djurs resande. Forskning visar att dessa resistenta bakterier kan föra över sin överlevnadsförmåga till människors bakterier vilket gör det till ett globalt folkhälsoproblem (Wegener, 2003). Vanliga bakterieinfektioner har behandlats sedan antibiotika kom på 1940-talet, och risk finns att vi inte kommer kunna behandla dessa i framtiden.

Livsmedelsproducerande djur hålls ofta i stora grupper med hög densitet vilket ökar sjukdomsspridning (Wegener, 2003). Detta innebär att antibiotikabehandling av stora grupper djur sker rutinmässigt direkt då symptom uppstår. Många gånger används dessutom profylaktisk behandling innan symptom uppstår (Wegener, 2003). Ofta blandas antibiotika in i foder eller vatten till djuren, vilket är ett enkelt sätt att behandla större grupper av djur. Men det innebär också att de svaga, sjuka djuren som behöver behandling mest får i sig mindre antibiotika än de friska (Wegener, 2003).

I det längre perspektivet kan inte resistens undvikas helt och hållet, men eftertänksamhet och försiktighet kan förlänga tiden en substans är verksam. För detta krävs kunskap om användning och resistens av antibiotika.

Det skiljer sig mellan länder hur mycket antibiotika som används till djur, och därmed också resistensläget för såväl djuren som människorna. Alla antibiotika som säljs och används i EU till djur ska vara receptbelagda (Maron et al., 2013). Så är det inte på andra ställen i världen. Det finns ett starkt samband mellan utbredningen av antibiotikaresistens och antibiotikaanvändningen (Aarestrup et al., 2002; van den Bogaard, 2000).

Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, MRSA, är en variant av *Staphylococcus aureus* som utvecklat resistens mot de antibiotika som vanligen används vid stafylokockinfektioner (SVA, 2011). ESBL står för "extended spectrum lactamase" och är en egenskap hos bakterier som innebär att de är resistenta mot alla penicilliner och cefalosporiner (SVA, 2011).

Denna litteraturstudie syftar till att se hur antibiotikaresistensläget ser ut idag och vad som påverkar den. Detta genomförs genom att jämföra fem länders antibiotikaanvändning och resistensläget exemplifierat genom tre olika bakterier. De länder som studeras är Sverige, Danmark, Nederländerna, USA och Kina. De tre bakterierna som studeras är MRSA, ESBL-producerande *Escherichia coli* och *Enterococcus* spp. som är resistenta mot erythromycin. Dessutom studeras hur resistensläget kan kontrolleras. Särskilt intressant är att se huruvida

länders olika användning av antibiotika i tillväxtsyfte påverkat resistensläget. Användningen och resistensläget undersöks främst hos grisar.

MATERIAL OCH METODER

För sökning av publikationer har sökmotorn Web of Science använts med sökorden *antibiotic**, *resist** och (*pig OR pigs OR porcine OR swine*). Även önskat land eller region har lagts till så som *Sweden*, *Europe**, (*US OR USA OR "United States" OR America*) och så vidare. För att hitta jämförande artiklar lades *compar** till. För specifika bakterier har *MRSA*, *ESBL* och *Enterococc** använts. Samma sökord har använts på Google Scholar, Även hänvisade artiklar via Science Direct har använts. För att få bra statistik har rapporter från organisationer inom området använts, så som Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) och Europeiska läkemedelsverket (EMA). Fokus har lagts på artiklar och studier som handlat om grisproduktion, men även annan forskning har ingått om den har bedömts vara relevant.

De länder som jämförs i studien har inkluderats av olika anledningar. Nederländerna är ett av de länder i Europa som använder mest antibiotika på livsmedelsproducerande djur. Sverige är ett av de länderna som använder minst. Danmark ligger där emellan. Kina ingår i studien då det är ett av de länder som använder mest antibiotika och är en stor livsmedelsproducent globalt sett. USA för att de saknar restriktioner och jämte Kina är stor livsmedelsproducent.

LITTERATURÖVERSIKT

Antibiotikaanvändning idag

Antibiotika i tillväxtsyfte

Historiskt sett och fortfarande idag används mycket antibiotika i tillväxtstimulerande syfte världen över, så kallade antimicrobial growth promotors (AGP). Det gäller många olika typer av antibiotika, framför allt sådana som är aktiva mot Grampositiva bakterier, och även sådana som är viktiga inom humanmedicin. Preparaten administreras då i låga doser under en längre tid, vilket gynnar bakteriernas chans att bilda resistensmekanismer (Maron et al., 2013). Det finns starka samband mellan förekomst av resistent bakterier hos djur och användning av AGP på samma gård (Wegener, 2003).

AGP förbjöds i Sverige 1986, som första land i världen. Efter förbudet har det inte setts några negativa kliniska effekter hos produktionsdjuren (Wierup, 2001). Till en början ökade antibiotikaanvändningen de första åren efter förbudet, vilket mest berodde på avvänjningsdiarré hos gris. Men stora ansträngningar gjordes för att förebygga och förhindra det, och antibiotikaanvändningen sjönk därmed rejält (Wierup, 2001). Förbudet i Sverige visar att under bra produktionsförhållanden är det möjligt att ha god och konkurrenskraftig produktion. Det hela ledde till att antibiotikaanvändningen i Sverige halverades under 13 år (Wierup, 2001). Resultatet visade att förbudet främst påverkade grisbönderna med tvivelaktiga hygienrutiner, och påverkade i princip inte alls bönderna som "följde alla regler" (Hayes et al., 2001). Holt et al (2011) menar dessutom att i rena och välskötta grisbesättningar

ger inte AGP någon ökad tillväxt. Flera europeiska länder visar att användning av AGP är av försumbar betydelse och kan förbjudas utan ekonomiska förluster (Wegener, 2003).

Upphörd AGP-användning ger en rejäl minskning i antibiotikaanvändning vilket medför minskad förekomst av resistenta bakterier hos både djur, livsmedel och människan (Wegener, 2003). Dessutom har väldigt liten påverkan på djurhälsan och produktiviteten noterats när AGP har slutat användas (Wegener, 2003). Däremot har resistenta stammar inte försvunnit helt och hållet, utan finns kvar i miljön, i djur och även i livsmedel, om än i lägre doser (Wegener, 2003). Om vi återtar användningen av dessa antibiotika som AGP skulle de resistenta stammarna snabbt återgå till höga nivåer (Wegener, 2003).

Sverige

Jämfört med många andra länder har Sverige en låg användning av antibiotika (SVA, 2011). All antibiotika som används ska vara receptbelagd. Sedan det blev förbjudet att använda antibiotika i tillväxtstimulerande syfte 1986 har försäljningen av antibiotika minskat med ungefär 60 %. Idag är det mindre än 10 % av den totala försäljningen av antibiotika i Sverige som blandas in i foder och vatten (SVA, 2011).

Under 2011 såldes 12,7 ton aktiv substans av antimikrobiella substanser i Sverige till livsmedelsproducerande djur (Figur 1). Detta motsvarar en sänkning på 11 % sedan året innan (EMA, 2013). Mer än hälften av detta var penicillin vilket har ett smalt spektrum och därmed en begränsad påverkan på resistensläget (EMA, 2013). Se figur 1 för jämförande figur.

Gris är det vanligaste djurslaget som får antibiotika iblandat i foder och vatten, men den försäljningen har minskat med 39 % de senaste fem åren (SVA, 2011). Däremot har försäljningen av injektionsantibiotika ökat. Denna förändring speglar en övergång från behandling av grisar i grupp till enskild behandling. Det är en viktig faktor för en ansvarsfull antibiotikaanvändning (SVA, 2011).

Danmark

I Danmark förbjöds antibiotika i tillväxtsyfte 2000 (Maron et al., 2013), och sedan dess har användningen av antibiotika minskat med 54 % (Wegener, 2003). All antibiotika som används ska vara receptbelagd (Maron et al., 2013).

Under 2011 såldes 106,5 ton aktiv substans av antimikrobiella substanser till livsmedelsproducerande djur (Figur 1) (EMA, 2013). Under 2012 ökade denna siffra till 112,3 ton av aktiv substans, och 76 % av detta gick till grisar (DANMAP 2012, 2012).

2010 introducerade man det så kallade ”gula-kort-initiativet”, då landet såg en ökning i antibiotikaanvändning (Maron et al., 2013). Systemet ger reglerade gränser kring antibiotikaanvändning baserat på grisbesättningens storlek. Det gjorde att ansvaret i större utsträckning låg på lantbrukarna än på veterinärerna (Maron et al., 2013). Om bönderna överskrider de gränser som finns för de olika åldersgrupperna, och inte har någon godkänd förklaring till det, får de böta (EMA, 2013). Sedan detta initiativ har man sett en minskning med 25 % av antibiotikaanvändning hos livsmedelsproducerande djur (Maron et al., 2013).

Nederländerna

Innan förbudet att använda AGP kom i EU 2006 var det tillåtet att använda det i Nederländerna. Nu är det helt förbjudet och all antibiotika som används ska vara receptbelagd (Maron et al., 2013). Veterinärer tjänar pengar på att skriva ut läkemedel vilket kan öka användningen av antibiotika (EMA, 2013).

Under 2011 såldes 364 ton aktiv substans av antimikrobiella substanser till livsmedelsproducerande djur (Figur 1) (EMA, 2013). Detta var en minskning med 22 % sedan året innan, och ytterligare sänkningar har setts åren därpå. Detta på grund av ett stort gemensamt arbete mellan produktionssektorn och regeringen där målet var en minskning av antibiotikaanvändningen med 50 % (EMA, 2013). Dock har användningen av tetracykliner har ökat sedan förbudet om antibiotika i tillväxtsyfte (van der Fels-Klerx et al., 2011).

Det är stor variation i användningen av antibiotika mellan olika gårdar i Nederländerna (van der Fels-Klerx et al., 2011). Detta kan bero på flera anledningar, exempelvis skillnader i hygieniska förhållanden och skillnader i behandlingsbeslut från veterinärer. En teori är att vid stora besättningar får varje gris mindre uppsikt av producenten, och då används antibiotika mer i preventivt syfte (van der Fels-Klerx et al., 2011). Van der Fels-Klerx et al. (2011) noterade att en gård som använder mycket antibiotika ett år också kommer att göra det kommande år, och vice versa.

USA

I USA används antibiotika för att bota, kontrollera och förhindra sjukdom, men också som tillväxtstimulerande medel (Maron et al., 2013). Grisbönder kan köpa runt 30 stycken olika antibiotika receptfritt för att tillsätta i fodret (Hayes et al., 2001). Av dessa används cirka hälften som tillväxtstimulerande medel (Hayes et al., 2001). Det säljs ungefär 4 gånger så stor mängd antibiotika till livsmedelsproducerande djur som till människor totalt sett (Maron et al., 2013). Även om veterinär tillsyn över antibiotikaanvändning ger mindre resistensutveckling så är veterinärer sällan inblandade vid användningen av antibiotika i USA (Maron et al., 2013).

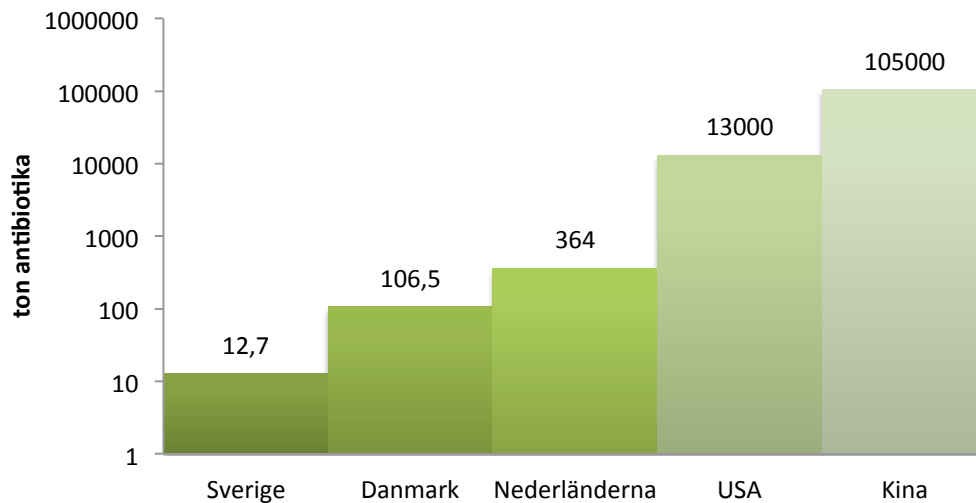
Ungefär 13 000 ton antibiotika används årligen till livsmedelsproducerande djur (Figur 1) (NRDC, 2014).

Kina

Kina är det land i världen som använder överlägset mest antibiotika totalt sett per år (Zhu et al., 2013). Inga restriktioner finns kring användning av antibiotika, och läkemedlen behöver heller aldrig vara receptbelagda (Maron et al., 2013; Zhu et al., 2013). Ungefär 210 000 ton antibiotika produceras varje år i Kina (Zhou et al., 2013) och man uppskattar att cirka hälften av detta går till livsmedelsproducerande djur (Maron et al., 2013; Zhou et al., 2013). Antibiotika används i både behandlings- och tillväxtsyfte, och många gånger ges det i foder eller vatten (Zhou et al., 2013). Kina, med sina över 463 miljoner grisar, är en av de större köttproducenterna i världen (Zhou et al., 2013).

Många av de antibiotika som används absorberas dåligt hos djuren (Zhu et al., 2013). En

studie från Zhou et al. (2013) mätte utsöndringen av antibiotika hos grisar i Kina och estimerade den totala utsöndringen till 2 460 ton per år.



Figur 1. Årlig försäljning av antibiotika till livsmedelsproducerande djur i fem olika länder, år 2011. Observera att axeln med ton antibiotika är logaritmerad.

Resistensläget

I bakterier sker det spontana mutationer hela tiden (Rang et al., 2012). Dessa mutationer kan ge egenskaper som gör att bakterien kan stå emot en eller flera antibiotika. Om dessa bakterier överlever en antibiotikabehandling kan de föra vidare sina resistensgener till andra bakterier. Förändringar som bakterien kan utveckla är till exempel att bilda enzymer som bryter ner antibiotika eller egenskaper som gör att antibiotikan inte kan fästa på eller i bakterien. Antibiotikan selekterar alltså för resistensen då bakterier med resistent egenskaper överlever och kan växa till. Denna risk är speciellt stor vid avbruten eller otillräcklig behandling och vid användning av för låga doser. Spill och rester från antibiotika till naturen räcker för bakterier att utveckla resistens. Vid användning av antibiotika med brett spektrum kommer flera olika typer av bakterier selekteras och ha möjlighet att överleva och utveckla resistent stammar (Rang et al, 2012).

En studie av Holt et al (2011) visade på att tolerans hos bakterierna mot antibiotika utvecklades under ett par veckor av användning. Denna tolerans ökade konstant med tiden och fanns dessutom kvar under en lång tid (Holt et al., 2011). Detta gör att trots att det gått många år sedan användningen upphörde finns resistent bakterier kvar (van den Bogaard, 2000). Att öka användningen av ett antibiotikum som det redan finns stor resistens mot ökar prevalensen av resistent bakterier (van den Bogaard, 2000). Det är därför viktigt att ta hänsyn till resistensstudier och resistensmönster vid val av antibiotika (Hendriksen et al., 2008).

2008 gjordes en undersökning som visar att förekomst av MRSA hos grisar i EU varierar mellan 0 och 51 % (SVA, 2011). Att resistensläget varierar med olika länder beror på

skillnader i tillgänglighet av antibiotika, behandlingsmetoder och djurhållningen (Hendriksen et al., 2008). Fler orsaker än exponering för antibiotika kan medföra spridning av antibiotikaresistenta bakterier, till exempel ordentlig kyla och värme, eller att grisarna sammanblandas och hålls i för stora grupper på för liten yta (Mathew et al. (2013) refererad till i Holt et al., 2011).

Man ser tydliga korrelationer mellan resistens hos bakterier i ett land och landets användning av antibiotika (Aarestrup et al., 2002). Det kan finnas stora skillnader mellan olika länder. Detta gäller främst antibiotika som endast används i tillväxtsyfte, och resistensläget för terapeutisk antibiotika skiljer mindre mellan länder (Aarestrup et al., 2002). Det finns också skillnad hos friska och sjuka individer där de sjuka har högre förekomst av resistenta bakterier (Hendriksen et al., 2008). Smith et al. (2013) menar dock att ”Rutinmässig användning av antibiotika på gris inte är en tillräcklig orsak för uppkomst av resistenta bakterier”.

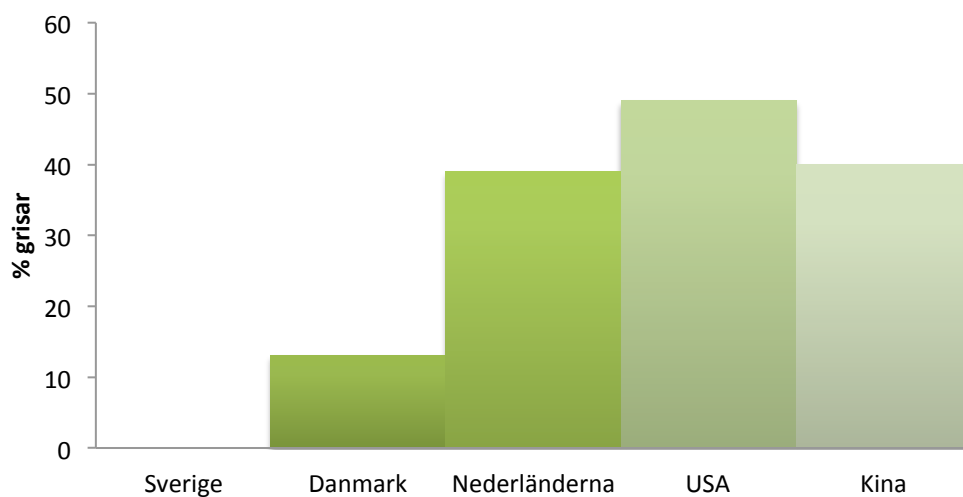
Den grupp av antibiotika som bakterier oftast är resistenta mot är tetracykliner (Aarestrup et al., 2002; Hendriksen et al., 2008). Orsaken kan vara att de används mycket i både terapeutiskt och profylaktiskt syfte, och även som tillväxtstimulerande (Aarestrup et al., 2002). Det har dessutom ett brett spektra som gör att många olika bakteriearter kan utveckla resistens (Wegener, 2003). Med det breda användningsområdet kan det vara svårt att avgöra hur mycket användningen för tillväxtstimulering påverkat resistensen (Wegener, 2003).

Ekologiska gårdar har en kontrollerad och striktare användning av antibiotika (Hoogenboom et al., 2008). En studie av Hoogenboom et al. (2008) jämförde resistens hos bakterier från grisar från konventionella gårdar med grisar från ekologiska gårdar. Resultatet visade att resistensen var betydligt lägre hos de ekologiska grisarna jämfört med de konventionella. Däremot prevalensen av bakterier som *Salmonella* spp. och *Campylobacter* spp. var densamma (Hoogenboom et al., 2008). Man hittade dessutom inga antibiotikarester i livsmedelsprodukter från de ekologiska grisarna (Hoogenboom et al., 2008).

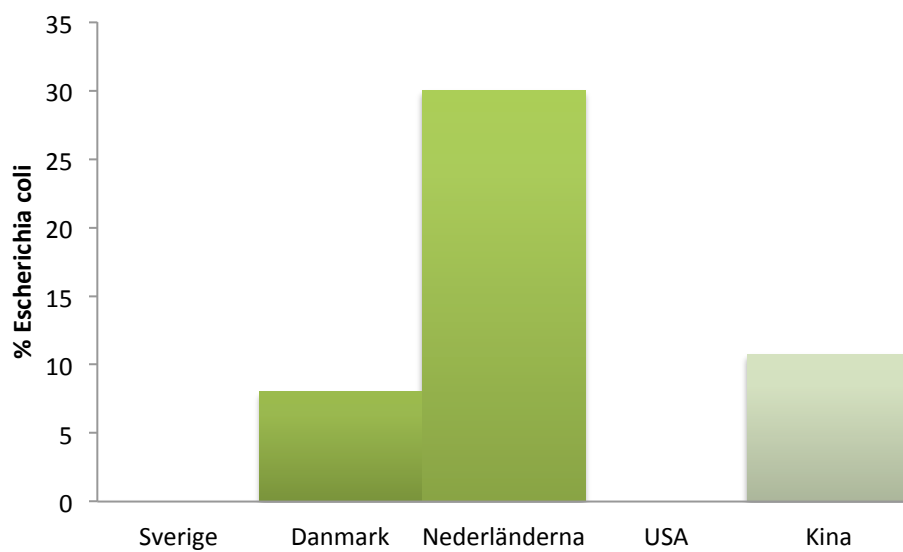
Sverige

Jämfört med andra länder är resistensläget relativt gott i Sverige (SVA, 2011). Det har ett flertal anledningar, bland annat att all antibiotika för veterinärmedicinskt bruk ska vara receptbelagda. En annan anledning är att antibiotika som tillväxtmedel förbjöds i Sverige 1986 (SVA, 2011; Wierup, 2001). Antibiotikaresistens hos bakterierna från grisar i Sverige förknippas främst med diarrébakterier (SVA, 2011).

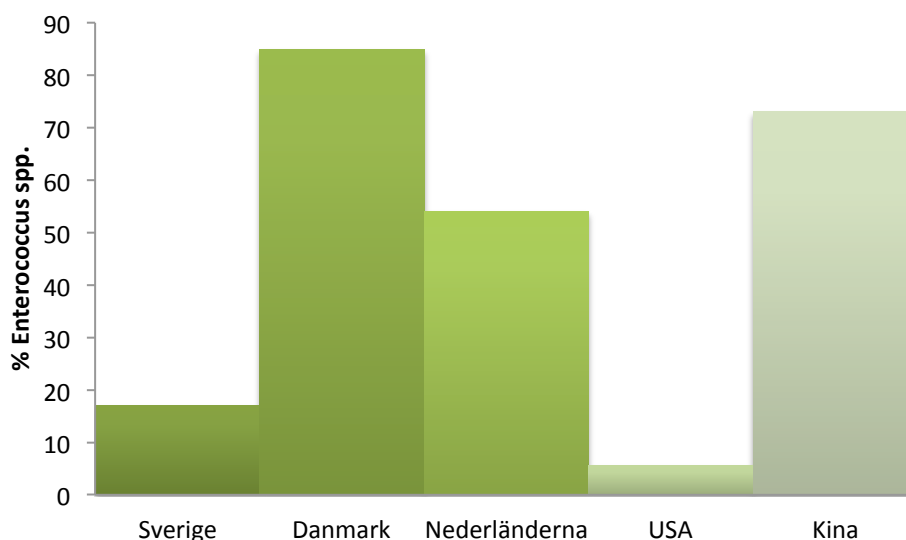
2011 undersöktes alla livdjursbesättningar (gris) i Sverige och MRSA hittades inte i något prov (SVA, 2011). ESBL-bildande *Escherichia coli* påvisades i Sverige under 2011, men endast i få prover vilket tyder på att förekomsten är väldigt låg (SVA, 2011). 17 % av *Enterococcus* spp. är resistenta mot erythromycin (Aarestrup et al., 2002). Se figur 2-4.



Figur 2. Andelen av ett lands grisar i procent som bär på MRSA. Information från olika år mellan 2007-2012.



Figur 3. Förekomst av ESBL-producerande Escherichia coli hos gris i fem länder mätt i procent. Information från olika år mellan 2009-2012. Uppgifter från USA saknas.



Figur 4. Andelen av *Enterococcus* spp. hos gris som är resistent mot erythromycin i fem länder. Information från olika år mellan 2002-2012. Anmärkningsvärt är det goda resistensläget i USA.

Danmark

13 % av grisarna i Danmark bär på MRSA (Agersø et al., 2012). Av grisarna på slakterier hade 8 % ESBL-producerande *Escherichia coli* (DANMAP 2012, 2012). Totalt 85 % av *Enterococcus* spp. är resistent mot erythromycin (Aarestrup et al., 2002). Att denna siffra är betydligt högre än i Sverige beror på att antibiotikan har använts i tillväxtsyfte längre i Danmark (Aarestrup et al., 2002).

Nederländerna

Nederländerna har höga resistensnivåer för de flesta antibiotika hos *Escherichia coli* och *Enterococcus* spp. jämfört med andra länder (NethmapMaran 2012, 2012). Enligt de Neeling et al (2007) bar cirka 23 % av grisbönder på MRSA i Nederländerna under 2005. Vidare hittades MRSA i 39 % av de friska grisarna man tittade på. Undersökningen hittade även MRSA i alla slakterier de tittade på (de Neeling et al., 2007). Över 30 % av isolerade *Escherichia coli* från grisar 2011 var ESBL-producerande (NethmapMaran 2012, 2012). Detta var trots allt en sänkning sedan 2009. Ungefär 54 % av *Enterococcus* spp. visar resistens mot erythromycin (NethmapMaran 2012, 2012).

USA

En studie från USA av Smith et al. (2009) undersökte prevalensen av MRSA hos grisar på konventionella grisbesättningar och fann den till 49 %. De påvisade även att prevalensen var nära 100 % hos grisar under 15 veckors ålder, och att lägst prevalens fanns hos de vuxna grisarna (Smith et al., 2009). Av *Enterococcus* spp. hos gris var 5,5 % resistent mot erythromycin 2011 (NARMS 2011, 2011).

Kina

I södra Kina fann Boost et al (2012) en prevalens av MRSA på cirka 40 % på stora griskårdar (Boost et al., 2012). I norra Kina hittades MRSA i 41,9 % av gårdarna som undersöktes (Cui et al., 2009).

Förekomsten av ESBL-producerande *Escherichia coli* i Kina var 2007 10,7 % (Tian et al., 2009). Då detta var en rejäl ökning sedan 2002 och att ESBL-gener sprids snabbt hos bakterierna kan siffran vara ännu högre idag (Tian et al., 2009).

Prevalensen av antibiotikaresistenta *Enterococcus* spp. var högre i Kina än i europeiska och andra asiatiska länder enligt en färsk studie (Liu et al., 2013). 73 % av *Enterococcus* spp. var resistenta mot erythromycin. Över 90 % var dessutom resistenta mot många antimikrobiella substanserna.

Många gårdar har ingen fungerande avfallshantering vilket gör att antibiotika dumpas direkt i naturen (Zhou et al., 2013). Detta ger upphov till stor spridning av både antibiotika och medföljande resistens, och utgör en risk för både miljön och folkhälsan (Zhou et al., 2013).

DISKUSSION

Grunden för att minska resistensläget, och framförallt för att inte förvärra den situation som i dagsläget råder, är att minska användningen av antibiotika. Detta kan göras på flera sätt, bland annat genom att reglera och förbjuda försäljningen av antibiotika. Exempelvis bör alla antibiotika vara receptbelagda och inte användas i tillväxtstimulerande syfte. Det ska inte heller finnas någon vinst i att sälja antibiotika. Sverige är ett exempel på att dessa regleringar minskar användningen rejält och med minskad resistensprevalens som följd (Wierup, 2001). Men för att det ska ge önskad effekt och minskat behov av antibiotika krävs förändrade produktionsförhållanden. Ju sämre hygienstatus en gård har desto mer vinner den i produktion vid användning av antibiotika i tillväxtsyfte (Hayes et al., 2001; Holt et al., 2011). Med utbredd antibiotikaanvändning uppnås en bättre produktion på bekostnad av djurvälståndet både på lång och kort sikt. Djuren kan hållas i större grupper med högre densitet utan att de blir direkt sjuka. Dessutom är det också en stor risk för djurhälsan med den ökade risken att resistenta bakterier orsakar infektioner. Det medför större djurlidande och avlivningar, och dessutom minskad produktion. Allt detta gör att det finns ett syfte med att förbättra djurens miljö på gårdarna. Till exempel skulle goda smittskyddsåtgärder, bättre hygienrutiner och mindre besättningar med mer yta per individ göra att flera problem som kräver antibiotika försvinner. Detta skulle antagligen kunna regleras genom ändrad och hårdare lagstiftning kring djurskydd. Kanske kan Sveriges låga resistensläge också kunna tänkas bero på landets, internationellt sätt, hårda djurskyddslagstiftning.

Det system, ”gula-kort-systemet”, som Danmark använder sig av med reglerade gränser för hur mycket antibiotika en producent får använda sig utav skulle kunna vara ett sätt att reglera användningen. Det kan få producenter att behöva ändra sina system för ökad välfärd och åtgärda problem som idag gör att de behöver antibiotika.

En viktig faktor för att minska resistensproblemen är att minska spridningen av antibiotika i miljön. Till exempel saknar många gårdar i Kina ordentlig avfallshantering med bra hygienrutiner. Detta medför att läkemedel sprids i miljön i stor utsträckning vilket ger enorm risk för resistensutveckling. Detta påverkar miljön, djur och slutligen människan. Alltså krävs inte bara minskad användning utan också godkänd grundläggande hantering av läkemedel och avfall för att minska resistensspridningen.

Användningen av antibiotika är väl dokumenterat i många länder. Det finns däremot mindre och sämre dokumentation av resistensläget i världen. Organisationer och myndigheter har de senaste åren fått bra statistik kring länders användning. Denna information är viktig och bör kompletteras och jämföras med resistensdata från samma områden. I Europa finns både mycket forskning och rapporter från myndigheter kring resistensläget hos olika bakterier och antibiotika. I länder som USA och Kina är det svårare att få tillgång till data om både användning och resistens. Detta kan bero på att användningen är mindre reglerad och färre restriktioner finns i dessa länder. Länderna är dessutom väldigt stora till både yta och som livsmedelsproducenter vilket kan göra det svårare att samla in alla data. Denna studie har undersökt prevalensen av resistens hos tre olika bakteriearter och all önskad data har inte hittats från respektive land. De resultat som redovisats är plockade från flertalet olika studier som har haft varierande syften. Det skiljer också hur studier har gått till, till exempel om friska eller sjuka djur studerats, slaktkroppar eller levande djur. Detta innebär att resultaten kring resistensläget kan tänkas sakna representativt värde för landet. Men ett samband kan ändå ses – stor antibiotikaanvändning ger generellt större resistensutveckling hos bakterierna. Det tydligaste mönster som är att Sverige har lägst användning av antibiotika och också lägst prevalens av resistent bakterier hos sina grisar.

Många länder har de senaste åren minskat sin antibiotikaanvändning till livsmedelsproducerande djur. Detta gäller främst länder som har förbjudit antibiotika i tillväxtstimulerande syfte, så som länder inom EU. Trenden går alltså på många håll åt rätt riktning, men frågan är om det är tillräckligt.

Kina har överlägset störst årlig användning av antibiotika. De har också en gigantisk grisproduktion i landet. Det borde generera i en hög prevalens av resistent bakterier, men denna studie visar inte på någon tydlig skillnad jämfört med andra länder, till exempel Nederländerna. Det kan delvis bero på sämre dokumentation och övervakning av resistens i Kina. Storleken på landet och grisproduktionen kan även ge stora variationer inom landet.

USA är det land i denna studie som använder näst mest antibiotika till livsmedelsproducerande djur, och betydligt mer än de europeiska länderna som undersökts. Ändå visar denna studie en väldigt låg prevalens av resistent bakterier. Det finns få studier gjorda på resistensläget för olika bakterier i USA. Inga data alls har hittats kring ESBL-producerande *Escherichia coli*, och väldigt lite kring resistent *Enterococcus* spp.. Kanske ser det verkliga läget helt annorlunda från det litteraturen antyder, och mer studier kring området behövs. Dock kan den låga siffran för *Enterococcus* spp. resistent mot erythromycin bero på att användningen av substanser skiljer sig mellan länder. Bakterier som är resistent mot en substans kan också vara motståndskraftiga mot andra antibiotika med liknande struktur

(Aarestrup et al., 2002). Erythromycin och liknande antibiotika har kanske använts mer frekvent i Europa som AGP än som AGP i USA, vilket skulle kunna förklara den låga andelen *Enterococcus spp.* resistenta mot erythromycin. Eventuellt hade siffran kunnat vara högre, och stämma bättre överens med totala användningen i USA, om ett annat antibiotikum hade studerats.

Resultat från studier i USA skiljer sig ganska mycket från europeiska studier i samma ämne. Exempelvis är de europeiska studier som ingått i denna studie helt eniga om att AGP-användning påverkar resistensläget negativt. Detsamma hävdar inte amerikanska forskare. Detta kan ha flera anledningar. Antingen kan studierna ha utförts på olika sätt, och därmed ge väldigt olika resultat. En annan möjlighet är att de antibiotika som används för tillväxtstimulerande syfte är olika på de två kontinenterna. Studier har också visat att de resistenta stammarna med högst prevalens skiljer sig mellan länder, och resistensläget avgör ju därmed vilken stam man studerar.

Bakterier hos våra djur kan ha allvarlig påverkan hälsa och livskvalitet hos människor (Johnston, 2001). Spridningen av resistenta bakterier till miljön och till livsmedelskedjan gör att det sprids vidare till människor (SVA, 2011; Wegener, 2003). Resistenta bakterier överförs också direkt mellan djur och människor, och till livsmedelsprodukter vid slakt, styckning och processering (Wegener, 2003). Detta leder till att det finns många friska människor i samhället som bär på resistenta bakterier (Wegener, 2003). Många bakteriers förekomst och resistensläge hos djuren påverkar direkt situationen hos människan. Grisbönder är en grupp där antibiotikaresistenta bakterier förekommer i högre utsträckning än övrig befolkning (Aubry-Damon et al., 2004; Smith et al., 2013). Detta beror troligast på den nära kontakten med grisarna, och därmed kontakt med resistenta bakterier (Aubry-Damon et al., 2004). Det finns en lägre förekomst av MRSA hos bönder som använder någon slags skyddsutrustning vid arbete (Smith et al., 2013).

Studier visar att ekologiska gårdar och antibiotikafria gårdar har samma mängd bakterier i djuren som konventionella gårdar, men en lägre prevalens av resistenta bakterier (Hoogenboom et al., 2008; Smith et al., 2013). Det tyder på att låg antibiotikaanvändning lönar sig resistensmässigt. Flertal rapporter och studier visar att resistensläget regionalt och nationellt påverkas positivt av begränsad användning (Aarestrup et al., 2002). I och med utbredd handel av djur och kött sprids resistenta bakterier globalt. Detta innebär alltså att enskild ansvarslös användning påverkar läget i stor. Det innebär också att enskild minskad användning påverkar resistensläget på ett större plan.

Många antibiotika som används inom livsmedelsindustrin är sådana som också används flitigt inom humanmedicinen. Detta innebär att om resistens uppkommer kan dessa inte användas för deras kanske viktigaste uppgift – att bota bakteriella infektioner hos människan. Sverige har reglerad användning av antibiotika som är särskilt viktiga inom humanmedicinen, vilket gör att resistensläget för dessa än så länge är relativt lågt. Men i många andra länder ser läget annorlunda ut, och siffran på människor som årligen dör av resistenta bakterieinfektioner ökar konstant. Det behövs dock mer forskning om huruvida det är samma stammar av de resistenta bakterierna hos människan som hos djuren. Lantbruket kan antagligen inte heller ta på sig

hela ansvaret för antibiotikaresistens idag. Humanmedicinen bör också ansvara för korrekt dos och val av antibiotika. Det är även av stor betydelse att hindra spridningen av eventuell resistens som uppkommer genom exempelvis goda hygienrutiner och isolering av patienter med resistenta bakterier. Det är viktigt med fortsatt övervakning och vidare forskning.

Antibiotika har fortfarande god effekt, men den kan ta slut inom en snar framtid om inte radikala åtgärder vidtas snabbt. Det gäller att ta problemet med resistens på allvar. Nya lagar, stadgar och policys måste inrättas på både nationell och internationell nivå. Ett stort ansvar ligger också på individen. Veterinären måste göra välgrundade beslut angående om antibiotika ska användas, och vid val av antibiotika. Producenten måste ändra djurhållningen så att antibiotika behövs i minsta möjliga mån. Konsumenten måste ställa krav på säkra livsmedel. Konsumenten måste välja att köpa kött från gårdar med så hög djurvälstånd att antibiotika inte behövs rutinmässigt. Men även här ligger ett ansvar hos myndigheter att informera om hur antibiotika används och hur konsumenten kan påverka det genom sin handel av kött. Många länder har råd att ställa dessa krav – vården, miljön och djuren har inte råd med nuvarande situation. Internationellt samarbete är nödvändigt, problemen är globala. Det är bara en tidsfråga innan antibiotika har förlorat sin kraft!

Slutsats

Det finns tydliga samband mellan användning av antibiotika och resistensutveckling hos bakterier. Användning av antibiotika i tillväxtskyfte påverkar resistensläget väldigt mycket då det administreras i låga doser under en lång tid. Den resistensutvecklingen skulle kunna undvikas genom att förbjuda sådan användning. Även sammanblandning av grupper av grisar, för hög besättningsgrad eller spridning av antibiotika till miljön kan påskynda resistensspridningen. För att djuren ska hålla sig friska och inte behöva antibiotika krävs en god djuromsorg. När antibiotika krävs för tillfrisknande är det viktigt med rätt dos och korrekt diagnostik. Det är också viktigt med samarbete mellan veterinärmedicin och humanmedicin, eftersom många resistenta stammar överförs mellan människor och djur, och behandling sker med samma sorts antibiotika. Det krävs fortsatt övervakning och sammanställning av statistik över resistensläget och antibiotikaförbrukningen.

REFERENSLISTA

- Aarestrup, F.M., Hasman, H., Jensen, L.B., Moreno, M., Herrero, I.A., Dominguez, L., Finn, M., Franklin, A., (2002). Antimicrobial Resistance among Enterococci from Pigs in Three European Countries. *Appl. Environ. Microbiol.* 68, 4127–4129. doi:10.1128/AEM.68.8.4127-4129.2002
- Agersø, Y., Hasman, H., Cavaco, L.M., Pedersen, K., Aarestrup, F.M., (2012). Study of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Danish pigs at slaughter and in imported retail meat reveals a novel MRSA type in slaughter pigs. *Vet. Microbiol.* 157, 246–250. doi:10.1016/j.vetmic.2011.12.023
- Aubry-Damon, H., Grenet, K., Sall-Ndiaye, P., Che, D., Cordeiro, E., Bougnoux, M.-E., Rigaud, E., Le Strat, Y., Lemanissier, V., Armand-Lefèvre, L., (2004). Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerg. Infect. Dis.* 10.
- Boost, M.V., Ho, J., Guardabassi, L., O'Donoghue, M.M., (2012). High methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in intensive pig farms in southern China. *Vet. Rec.* 171, 156–156.
- Cui, S., Li, J., Hu, C., Jin, S., Li, F., Guo, Y., Ran, L., Ma, Y., (2009). Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from swine and workers in China. *J. Antimicrob. Chemother.* 64, 680–683. doi:10.1093/jac/dkp275
- Statens Serum Institut (2012). *DANMAP 2012, Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark*. Statens Serum Institut. ISSN 1600-2032.
- De Neeling, A.J., van den Broek, M.J.M., Spalburg, E.C., van Santen-Verheuevel, M.G., Dam-Deisz, W.D.C., Boshuizen, H.C., van de Giessen, A.W., van Duikeren, E., Huijsdens, X.W., (2007). High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet. Microbiol.* 122, 366–372.
- European Medicines Agency, EMA, (2013). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011*. Third ESVAC report.
- Hayes, D.J., Jensen, H.H., Backstrom, L., Fabiosa, J., (2001). Economic impact of a ban on the use of over the counter antibiotics in US swine rations. *Int. Food Agribus. Manag. Rev.* 4, 81–97.
- Hendriksen, R.S., Mevius, D.J., Schroeter, A., Teale, C., Jouy, E., Butaye, P., Franco, A., Utinane, A., Amado, A., Moreno, M., Greko, C., Stärk, K.D., Berghold, C., Myllyniemi, A.-L., Hossowski, A., Sunde, M., Aarestrup, F.M., (2008). Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002 – 2004: the ARBAO-II study. *Acta Vet. Scand.* 50, 19.
- Holt, J.P., van Heugten, E., Graves, A.K., See, M.T., Morrow, W.E.M., (2011). Growth performance and antibiotic tolerance patterns of nursery and finishing pigs fed growth-promoting levels of antibiotics. *Livest. Sci.* 136, 184–191.
- Hoogenboom, L.A.P., Bokhorst, J.G., Northolt, M.D., van de Vijver, L.P.L., Broex, N.J.G., Mevius, D.J., Meijs, J.A.C., Van der Roest, J., (2008). Contaminants and microorganisms in Dutch organic food products: a comparison with conventional products. *Food Addit. Contam. Part A* 25, 1195–1207.
- Johnston, A.M., (2001). Animals and antibiotics. *Int. J. Antimicrob. Agents* 18, 291–294.
- Liu, Y., Liu, K., Lai, J., Wu, C., Shen, J., Wang, Y., (2013). Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species of food animal origin from Beijing and Shandong Province, China. *J. Appl. Microbiol.* 114, 555–563.
- Maron, D.F., Smith, T.J., Nachman, K.E., (2013). Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Glob. Health* 9, 48.
- U.S. Food and Drug Administration, (2011). *NARMS Retail Meat Report 2011, national Antimicrobial Resistance Monitoring System*.
- National Institute for Public Health and the Environment, (2012). *NethmapMaran 2012, Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands*.
- N.R.D.C. (2014-02-07). *Saving Antibiotics - What You Need to Know About Antibiotics Abuse on Farms*. <http://www.nrdc.org/food/saving-antibiotics.asp> [2014-02-25]

- Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., (2012). *Pharmacology*, 7. ed.. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Smith, T.C., Gebreyes, W.A., Abley, M.J., Harper, A.L., Forshey, B.M., Male, M.J., Martin, H.W., Molla, B.Z., Sreevatsan, S., Thakur, S., Thiruvengadam, M., Davies, P.R., (2013). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs and Farm Workers on Conventional and Antibiotic-Free Swine Farms in the USA. *PLoS ONE* 8, e63704.
- Smith, T.C., Male, M.J., Harper, A.L., Kroeger, J.S., Tinkler, G.P., Moritz, E.D., Capuano, A.W., Herwaldt, L.A., Diekema, D.J., (2009). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strain ST398 Is Present in Midwestern U.S. Swine and Swine Workers. *PLoS ONE* 4, e4258.
- SVA, 2011. Antibiotika och djur i Sverige 2011. SVA, Uppsala.
- Tian, G.-B., Wang, H.-N., Zou, L.-K., Tang, J.-N., Zhao, Y.-W., Ye, M.-Y., Tang, J.-Y., Zhang, Y., Zhang, A.-Y., Yang, X., (2009). Detection of CTX-M-15, CTX-M-22, and SHV-2 Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBLs) in *Escherichia coli* Fecal-Sample Isolates from Pig Farms in China. *Foodborne Pathog. Dis.* 6, 297–304.
- Van den Bogaard, A.E.J.M., (2000). Antimicrobial resistance in pig faecal samples from The Netherlands (five abattoirs) and Sweden. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 663–671.
- Van der Fels-Klerx, H.J., Puister-Jansen, L.F., van Asselt, E.D., Burgers, S.L.G.E., (2011). Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production. *J. Anim. Sci.* 89, 1922–1929.
- Wegener, H.C., (2003). Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Curr. Opin. Microbiol.* 6, 439–445.
- Wierup, M., (2001). The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microb. Drug Resist.* 7, 183–190.
- Zhou, L.-J., Ying, G.-G., Zhang, R.-Q., Liu, S., Lai, H.-J., Chen, Z.-F., Yang, B., Zhao, J.-L., (2013). Use patterns, excretion masses and contamination profiles of antibiotics in a typical swine farm, south China. *Environ. Sci. Process. Impacts* 15, 802.
- Zhu, Y.-G., Johnson, T.A., Su, J.-Q., Qiao, M., Guo, G.-X., Stedtfeld, R.D., Hashsham, S.A., Tiedje, J.M., (2013). Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 3435–3440.